

Du signe clinique au diagnostic

Dystrophie progressive des cônes

Dr Bernard PUECH
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophthalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

1. Généralités

Publiée pour la première fois en 1870 par Knapp, la dystrophie des cônes (DDC) correspond à un **ensemble d'affections rétiniennes héréditaires** ayant toutes comme points communs une atteinte majeure du système photopique avec altération sélective et progressive, du moins au départ, des cônes centraux et périphériques. La maladie se traduit cliniquement par une altération maculaire bilatérale et symétrique, une photophobie, une dyschromatopsie sévère et parfois un nystagmus.

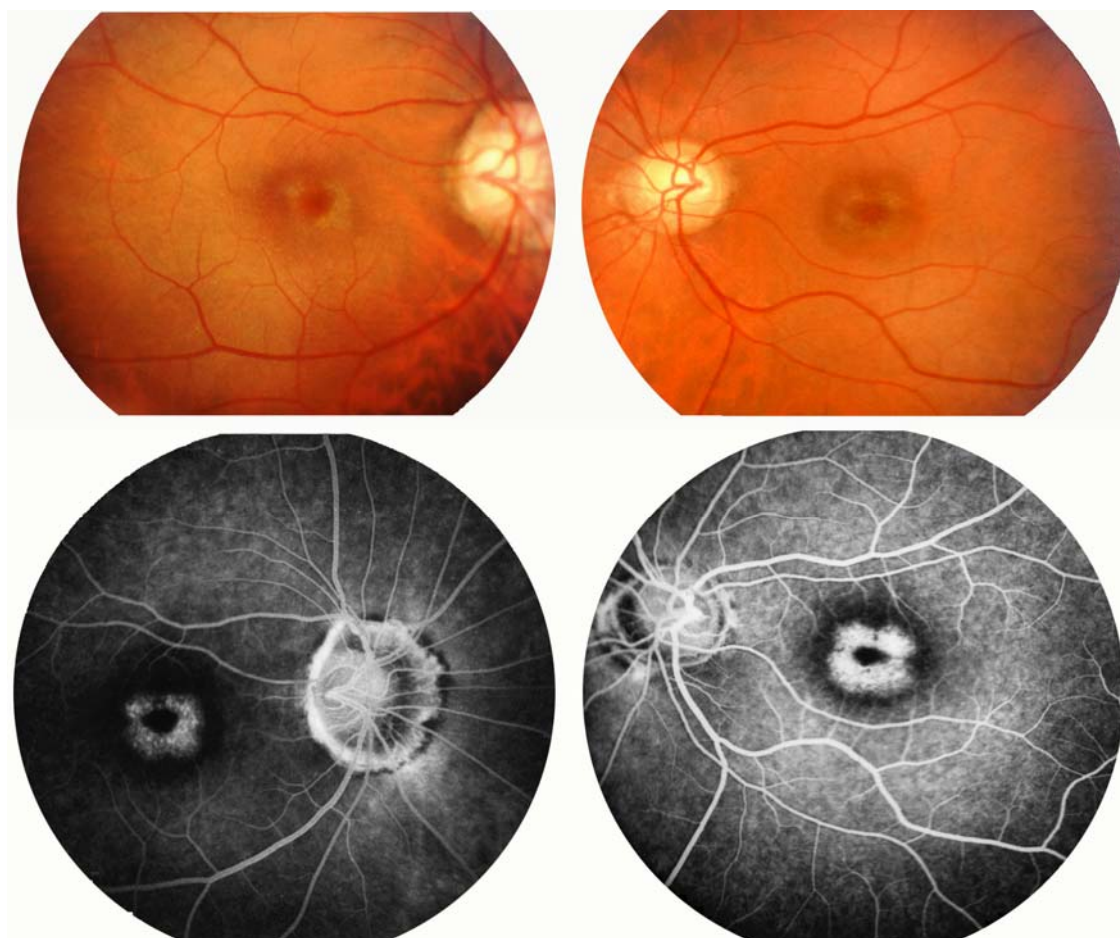


Fig. 1 : Image en cocarde de la dystrophie des cônes. Patiente de 42 ans qui a une AV à 1/10^{ème}, une dyschromatopsie sévère d'axe rouge-vert un scotome central de 10°. ODG. **Au fond d'œil**, macula brunâtre et petites ponctuations jaunâtres périfovéolaires ; **en angiographie**, pas de silence choroïdien et lésion en œil de bœuf aux bords nets. Cette patiente dont l'affection a été dépistée à 33 ans alors que l'acuité était de 5/10^{ème} a été suivie pendant plus de 35 ans.

Hérédité: L'affection est génétiquement hétérogène puisqu'elle peut avoir une hérédité autosomique dominante, autosomique récessive ou liée à l'X et que de nombreux gènes sont concernés. La distinction entre dystrophie des cônes pures et dystrophie cônes-bâtonnets (CRD) peut sembler artificielle puisque de nombreuses DDC ne sont en réalité que des CRD lentes dont l'évolution ne révèle l'altération des bâtonnets qu'après une à deux décennies. Il existe cependant de vraies dystrophies des cônes où les composantes de l'ERG scotopique restent présentes quelle que soit l'évolution de l'affection et où la lésion chorioretinienne reste cantonnée à la macula ou au pôle postérieur (cf. Fig. 2).

De nombreux gènes peuvent être responsables de dystrophie des cônes (*GUCY2D*, *GUCA1A*, *CACNA2D4*, *CNGB3*, *ORF15*, *RPGR*, *KCNV2*, *ABCA4*). La plupart de ces gènes, selon la gravité de leurs mutations, peuvent également exprimer des dystrophies stationnaires ou des CRD. Tous participent au métabolisme rétinien, transduction, canal ionique, cil connecteur et membranes des photorécepteurs. Deux gènes peuvent avoir une expression un peu particulière le gène *KCNV2* qui donne une dystrophie des cônes associée à des réponses supranormales des bâtonnets et la dystrophie des cônes liée au gène *ABCA4*.

La DDC est rare et sa **prévalence** peut difficilement être estimée, environ 1/40000 et on observe en pratique une dystrophie des cônes pour 3 à 4 dystrophies cônes-bâtonnets. La fréquence de la dystrophie des cônes est probablement inférieure à 1/120000.

Signes cliniques. L'âge de **début se situe le plus souvent dans l'adolescence ou chez l'adulte jeune**. Ce début se caractérise par une **chute d'acuité visuelle** progressive entre la première et la deuxième décennie, pour atteindre en une dizaine d'années 1/10^{ème} ou moins, une **photophobie** inhabituelle en luminance normale qui oriente le diagnostic (meilleure acuité sur les tests d'acuité faiblement éclairés de loin comme de près), un **nystagmus** peut être présent, mais il est acquis et n'apparaît que lorsque la vision est assez basse, une vision chromatique se modifie de façon précoce, c'est une **dyschromatopsie acquise** parfois sévère d'axe protan, deutan ou tritan.

Au fond d'œil l'**évolution se fait en quatre stades** : un **stade incipiens** avec fond d'œil pratiquement normal, un **stade de début** avec petites modifications de l'épithélium pigmenté (Fig.3a), L'acuité visuelle est subnormale mais il y a une dyschromatopsie importante et parfois une photophobie, .une perte du reflet fovéolaire et des ponctuations jaunâtres pouvant apparaître en périfovéolaire (Fig.1), un **stade d'état** avec baisse d'acuité, parfois nystagmus de fixation et lésion maculaire périfovéolaire en œil de bœuf de dépigmentation arrondie qui s'élargit de façon concentrique, **un stade d'atrophie aréolaire** qui commence dans la zone dépigmentée en périfovéolaire, s'approfondit et s'élargit jusqu'aux bords de la lésion (Fig. 3c, d et e). Cet aspect n'est cependant pas constant on peut assister dans d'autres cas à une dépigmentation progressive de toute la région fovéolaire et maculaire (Fig. 3b). La papille peut être pâle en temporal et cette pâleur ne suit pas l'évolution des modifications macroscopiques de la macula mais celle de la chute d'acuité visuelle et de l'atteinte des fibres visuelles du faisceau inter-papillo-maculaire

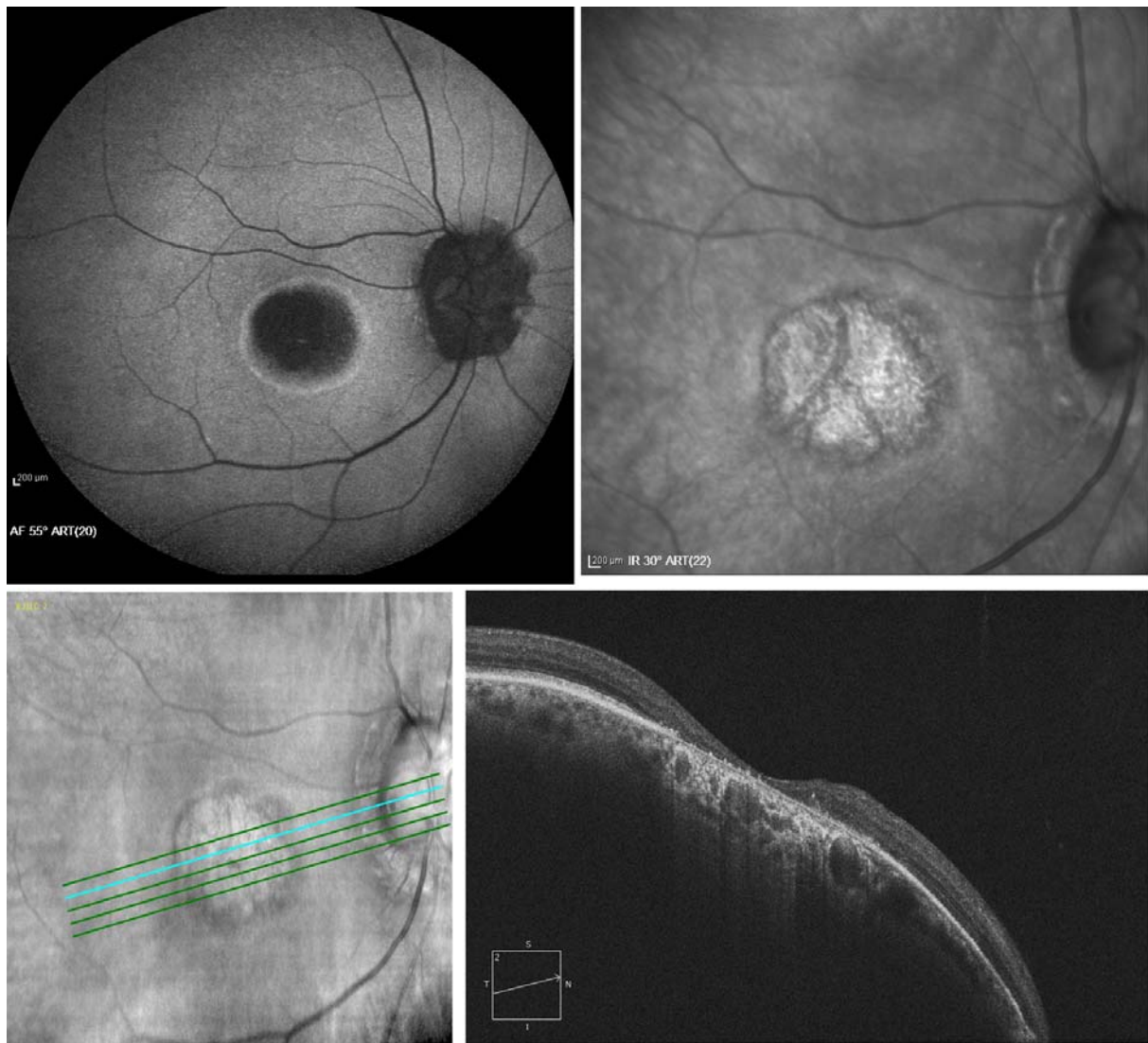


Fig. 2 :Evolution vers l'atrophie aréolaire à 67 ans du patient de la figure 1 (clichés du Dr I. Drumare).

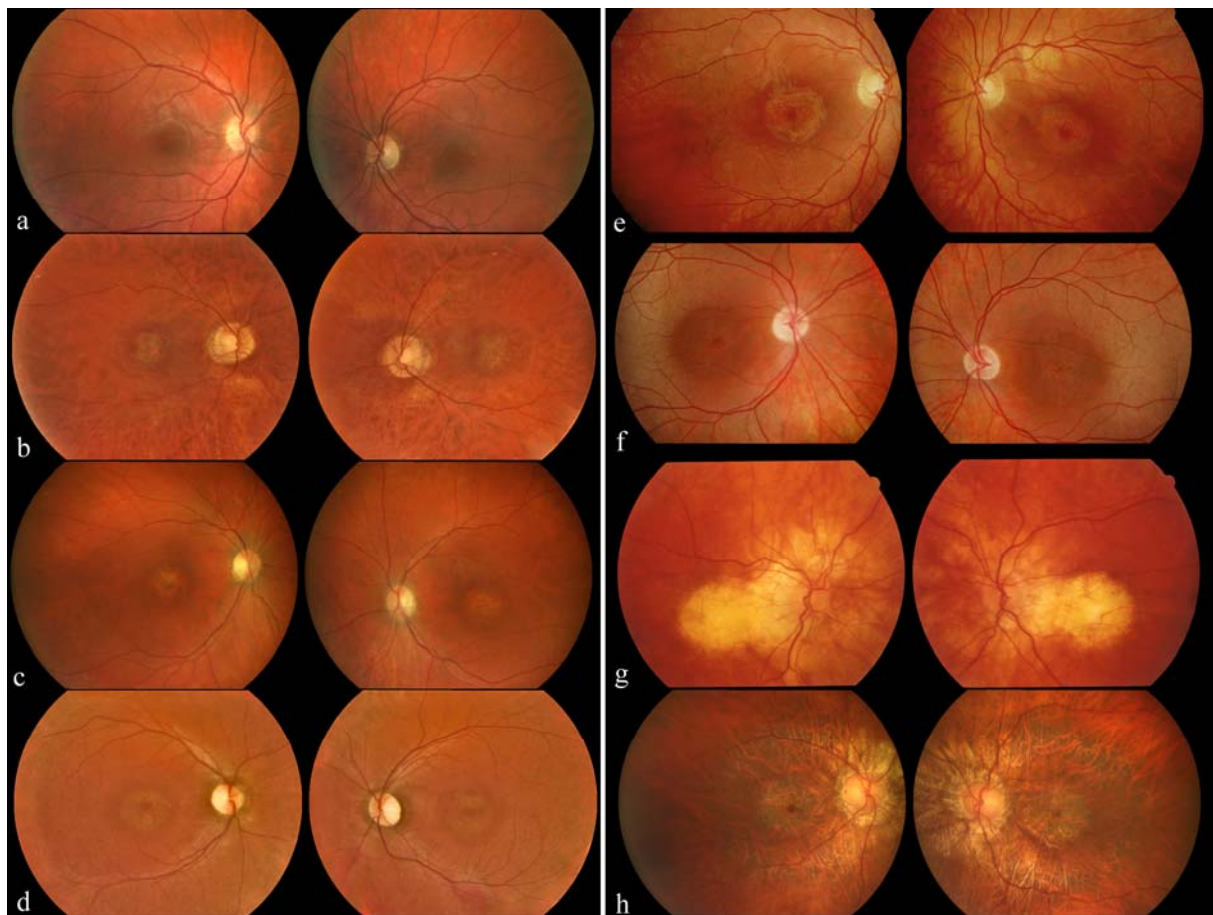


Fig. 3: Différents aspect de la maculopathie avec son évolution vers une atrophie aréolaire reliée à la papille et parfois une atrophie du pôle postérieur. La papille est pâle dans son secteur temporal et le calibre des vaisseaux est normal. En f, forme liée à l’X avec reflets tapétoïde de Mizuo-Nakamura.

Les vaisseaux rétinien restent normaux de même que la périphérie si la DDC n’évolue pas vers une CORD (Fig. 3b à 3e).

Si le gène ABCA4 est responsable de cette DDC le fond d’œil totalement différent souvent accompagné de taches flavimaculées et d’un silence choroïdien en angiographie fluorescéinique; s’il s’agit d’une DDC liée à l’X, un reflet tapétoïde peut être observé chez les patients de même que chez les femmes vectrices. Le stade terminal est constitué d’une atrophie aréolaire plus ou moins étendue avec une expansion vers la papille et sans pigmentations de type ostéoblastiques en mi-périphérie ou en périphérie (Fig. 3g et 3h).

2. Examens essentiels au diagnostic

2.1. A l’OCT spectral la souffrance maculaire est évidente. On recherche au stade du début l’amincissement de la couche des photorécepteurs qui débute en fovéolaire ou perifovéolaire. La couche des cellules visuelles (jonction SI/SE) est d’abord déstructurée puis elle s’efface et

disparaît alors que l'EP sous jacent peut sembler pratiquement normal bien qu'il subisse un léger amincissement. En revanche, la couche nucléaire externe s'amincit progressivement ce qui est particulièrement visible dans les formes évoluées et au niveau de la fovéa (Fig.4 a b et c).

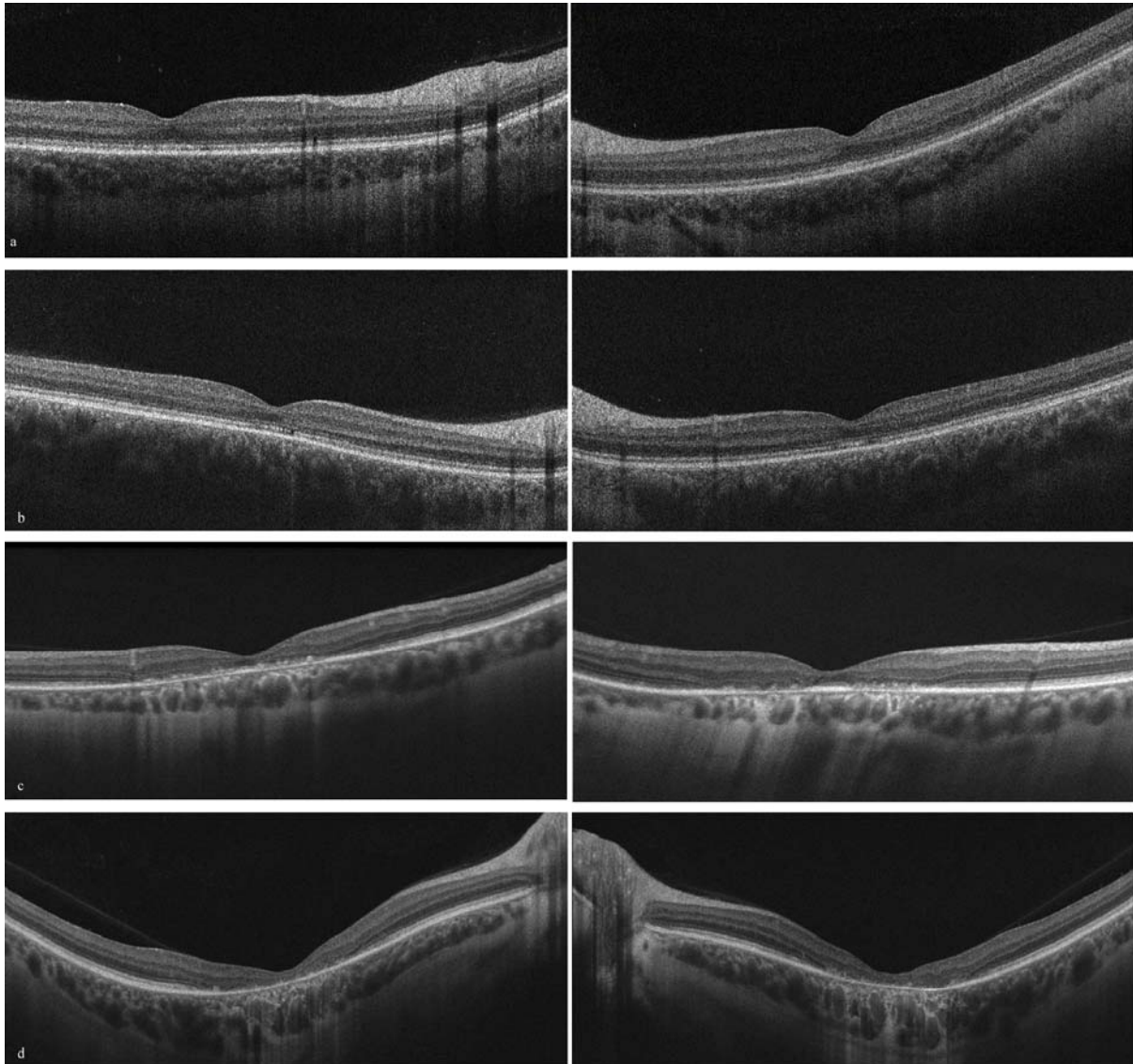


Fig.4 :OCT spectral de la dystrophie des cônes: Altération progressive des différentes couches cellulaire avec disparition de la ligne de jonction articles externes/articles internes débutant en péri maculaire et évolution vers l'atrophie aréolaire maculaire.

2.2. Les clichés en autofluorescence permettent le diagnostic précoce alors que le fond d'œil semble encore normal. La fluorescence maculaire autour de la fovéola peut être **hypofluorescente** ou plus rarement hyperfluorescente (Fig. 5a à 5b). Au stade suivant, un **anneau d'hyperfluorescence** entoure la fovéola ou la macula (Fig. 5c à 5g). La maladie de Stargardt avec atteinte sévère des cônes n'a pas cet aspect, on observe dans ce cas des taches

flavimaculées plus ou moins nombreuses et quelques fines ponctuations hyperfluorescentes à peine visibles sur et autour de la macula. Au stade tardif une **large plage maculaire d'hypofluorescence est entourée d'un anneau hyperfluorescent**, la périphérie est normale mais l'ensemble du pôle postérieur peut-être un peu plus fluorescent que d'habitude. Il n'y a jamais de dépôts autofluorescents (en dehors de certaines formes secondaires au gène ABCA4).

2.3. L'ERG est essentiel au diagnostic qu'il soit champ total soit pattern. **L'altération des réponses photopiques est majeure et contraste dans l'ERG plein champ avec les réponses scotopiques qui sont peu diminuées** ou moyennement altérées dans les formes évoluées.

- Lorsque la rétine est adaptée à l'obscurité (scotopique) les amplitudes sont pratiquement normales mais l'onde a est diminuée ou absente en dehors des affections liées au gène *GLUCY2D* où l'onde a est présente et plus importante que l'onde b aux fortes stimulations donnant ainsi un aspect électronégatif.
- Pour les réponses de la rétine adaptée à la lumière (photopique) les ondes a et b sont diminuées ou absentes au rouge, il en est de même pour les flickers qui peuvent être retardés et diminués en amplitude.
- Il existe une autre exception dans la dystrophie des cônes liée au gène *KCNV2* où on trouve une héméralopie avec des réponses très importantes de l'onde b à la stimulation maximale (0db) en scotopique alors qu'à la stimulation minimale (25db) l'onde b est retardée petite ou indétectable à la stimulation.
- Pour les dystrophies liées à l'X, il peut exister pour les femmes vectrices une diminution des réponses en particulier aux flickers ^{4,5}.

3. Autres examens paracliniques :

3.1. Le champ visuel révèle une atteinte centrale évoluant vers un scotome central plus ou moins profond de 10 à 15°.

3.2. L'angiographie fluorescéinique n'est plus un examen de diagnostic, elle peut éventuellement préciser l'aspect en œil de bœuf, l'absence de silence choroïdien et l'absence de lésions en rétine périphérique.

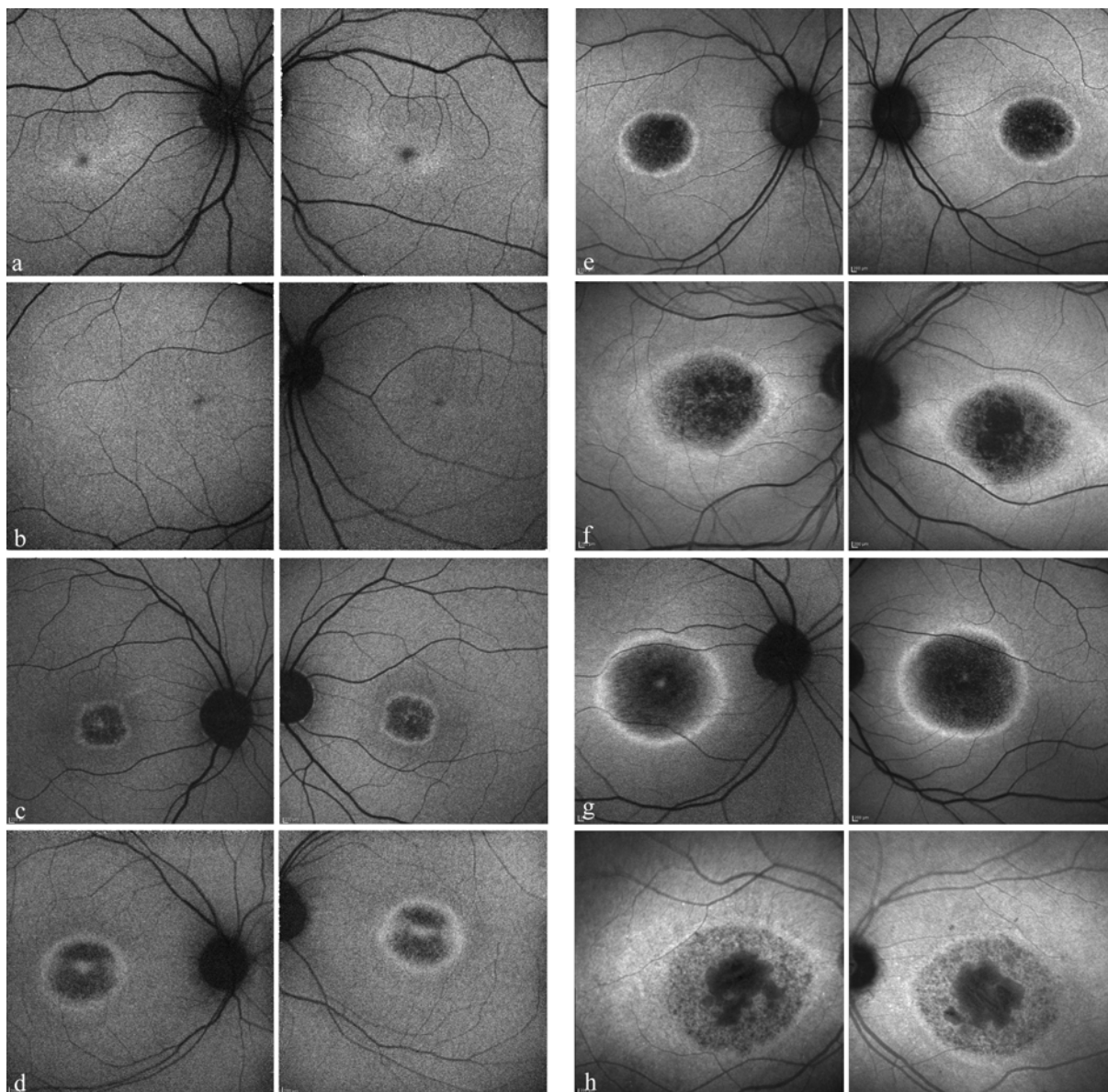


Fig.5 : Image en autofluorescence de la dystrophie des cônes. Elargissement progressif de l'anneau hyperfluorescent périfovolaire. En h début d'atrophie aréolaire avec petites plages d'hypofluorescence en fovéolaire.

4. Evolution

4.1. La maladie évolue progressivement et lentement. La dépigmentation qui précède l'atrophie aréolaire peut avoir une surface très variable et prendre avec son extension un aspect polylobé. L'acuité visuelle chute de façon sévère jusqu'à $1/20^{\text{ème}}$ et même $1/40^{\text{ème}}$ avec l'apparition secondaire de l'atrophie aréolaire. Cette dernière de un à trois diamètres papillaires de forme ovale aux bords nets va rester la plupart du temps limitée au pôle postérieur avec parfois dans les cas extrêmes une extension vers la papille (Fig. 3g et 3h) ou le pôle postérieur.

4.2. Il existe des **formes plus étendues** que l'on pourrait qualifier d'intermédiaires entre la DDC et la CRD. Il s'agit de formes liées à l'X accompagnées de myopie forte dont l'ERG conserve des réponses scotopiques assez bonnes. Le remaniement rétinien ne se limite plus à la macula et à son pourtour mais va au-delà de la papille jusqu'aux gros troncs des vaisseaux du pôle postérieur. L'anneau d'hyper autofluorescence entourant la lésion englobe alors la papille.

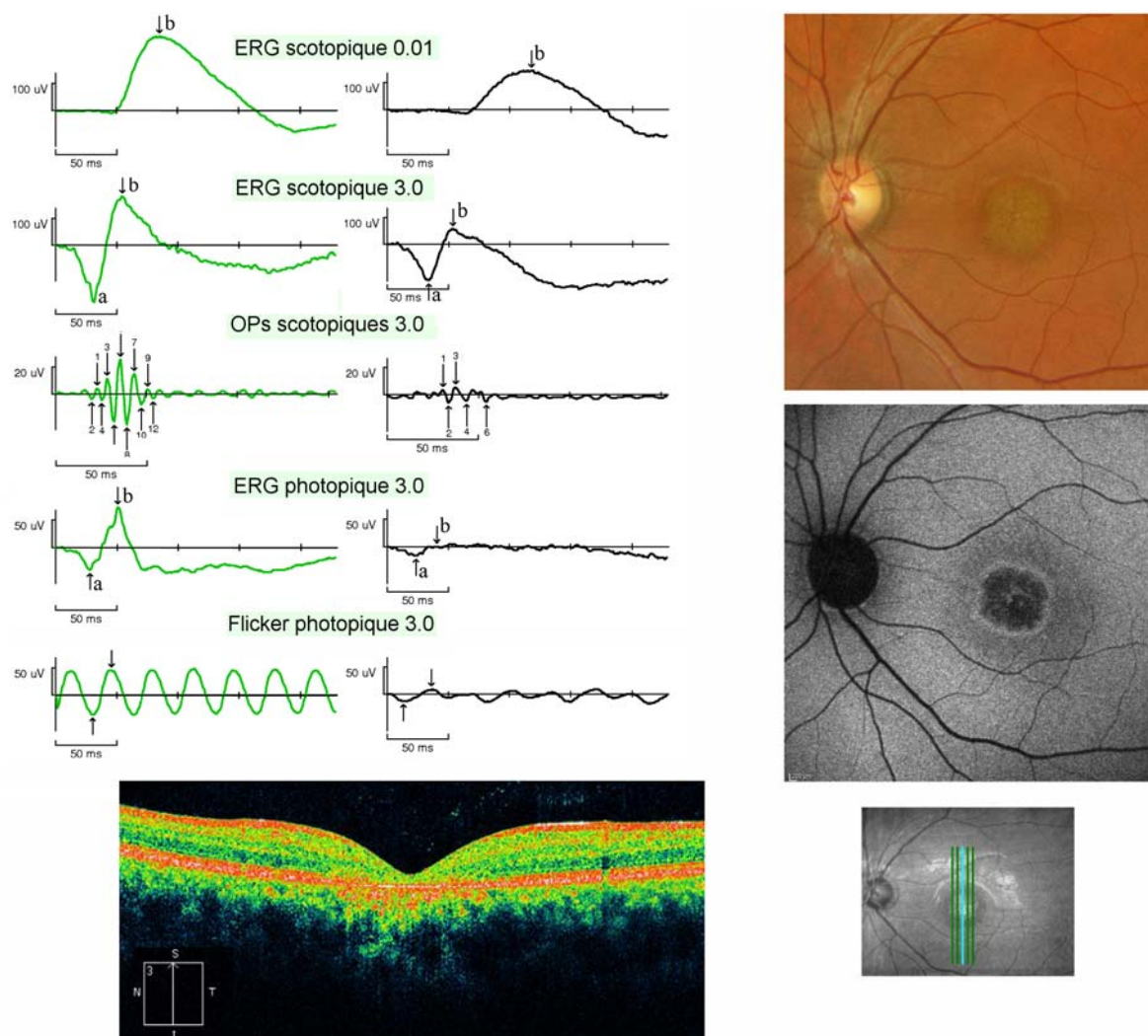


Fig.6 : A gauche ERG normal. Au centre **ERG de dystrophie des cônes** avec réponse des cônes effondrée et flickers de très faible amplitude. A droite FO du patient et autofluorescence. En bas, OCT avec altération fovéolaire.

4.3. Bien des dystrophies des cônes évoluent vers des CRD et certaines DDC apparemment pures et sans altération majeure des bâtonnets vont se modifier progressivement avec le temps. L'ERG scotopique, la rétine périphérique et les vaisseaux altérés confirment la sévérité de la maladie avec l'apparition d'une héméralopie et d'un rétrécissement du champ

périphérique. La frontière entre DDC et CRD n'est pas toujours évidente mais le pronostic bien différent et il existe un recouvrement des gènes et des variations inter et intrafamiliales ce qui fait que l'on peut trouver dans une même famille des patients avec une CRD et d'autres moins sévèrement atteints avec une DDC.

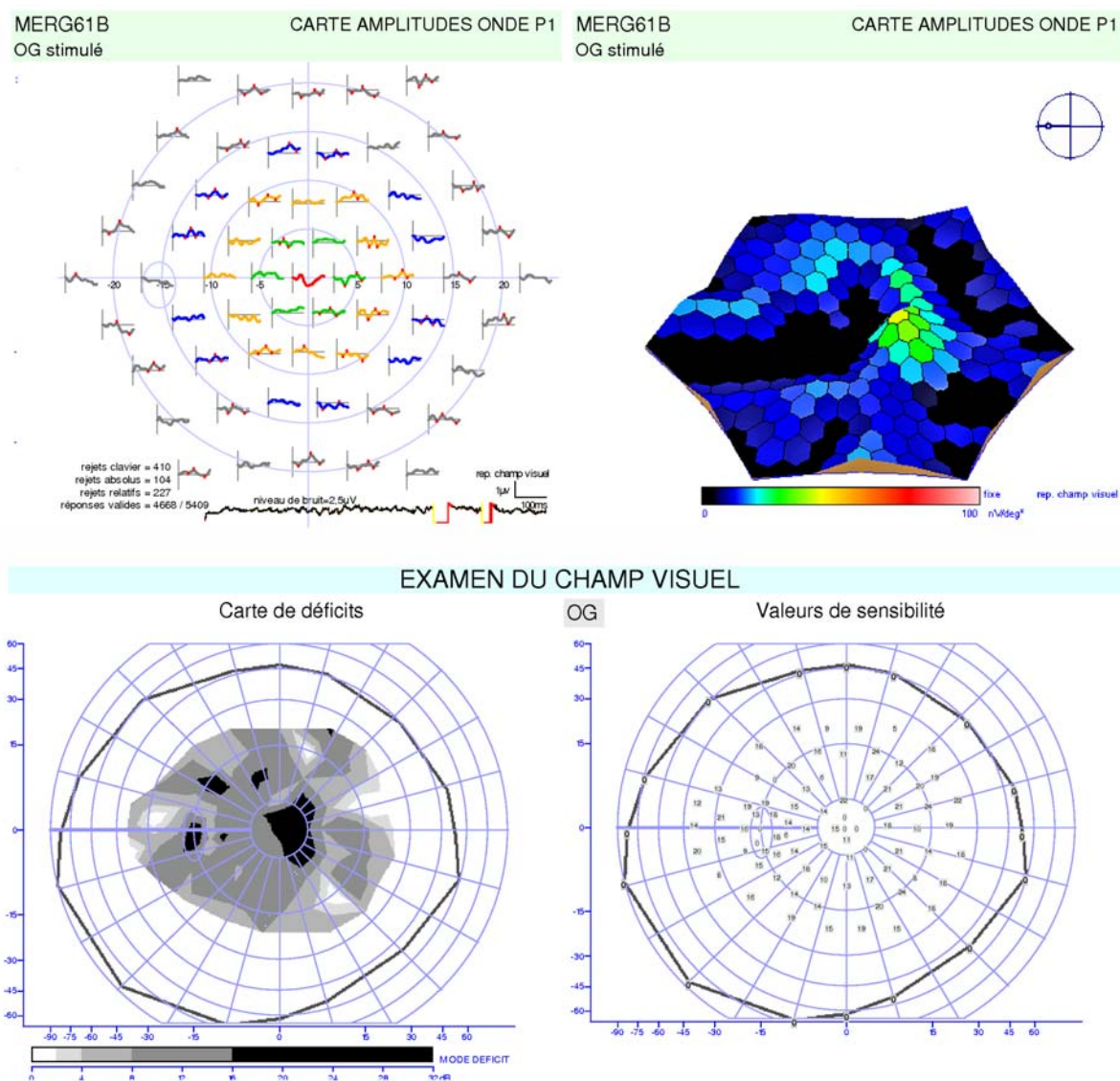


Fig. 7 : ERG multifocal et champ visuel du patient des fig. 5c et 6. Hyposensibilité globale du pôle postérieur et altération prédominante en périfovéolaire. A l'ERGm il persiste un petit pic fovéal un peu décentré.

5. Formes atypiques

5.1. Les formes unilatérales n'existent pas mais on peut exceptionnellement observer des formes asymétriques.

5.2. La maculopathie dans les formes liées à l’X est habituellement d’aspect classique et les femmes conductrices ont un ERG normal ; mais il existe des familles où les femmes vectrices peuvent avoir des anomalies à l’ERG photopique en particulier aux flickers dont l’amplitude est diminuée.

5.3. Heckenlively et Weleber en 1986 ont décrit une **dystrophie liée à l’X** avec reflets tapétoïdes de Mizuo-Nakamura assez caractéristique. Il semble que cette forme de dystrophie évolue secondairement vers une cône-rod dystrophie.

5.4. Pour les **dystrophies des cônes dominantes secondaires à la mutation *GUCY2D*** l’onde a peut être présente et plus ample que l’onde b aux fortes stimulations en ambiance scotopique. Cet aspect est décrit comme pseudo-électronégatif. Le même gène donne également des CRD..

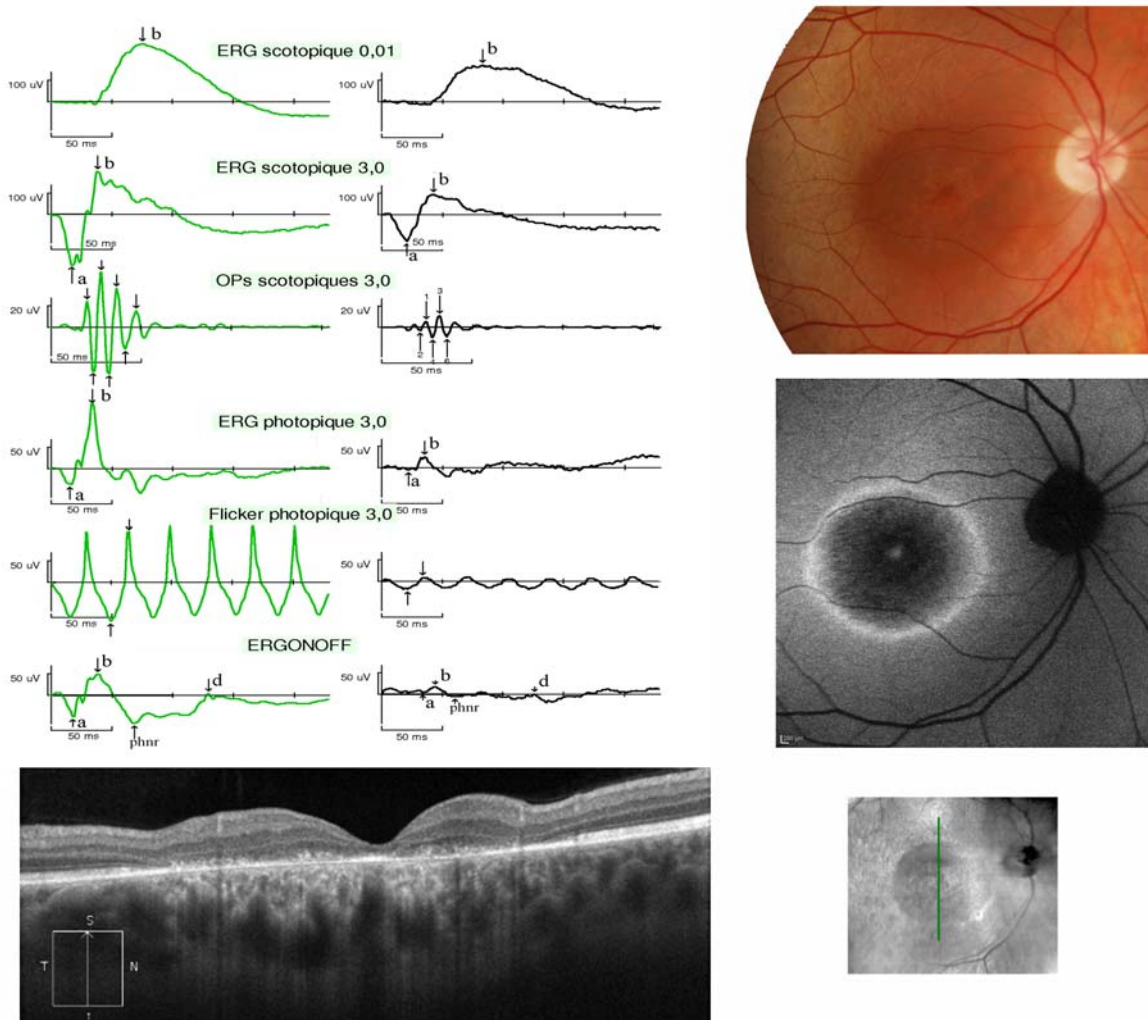


Fig.8 : A gauche ERG normal. Au centre ERG de dystrophie des cônes avec réponses des cônes et flickers très altérés. A droite FO du patient et autofluorescence. En bas, altération plus marquée en périfovéolaire à l’OCT. Patient hémizygote avec mutation dans l’exon ORF15 du gène *RPGR*.

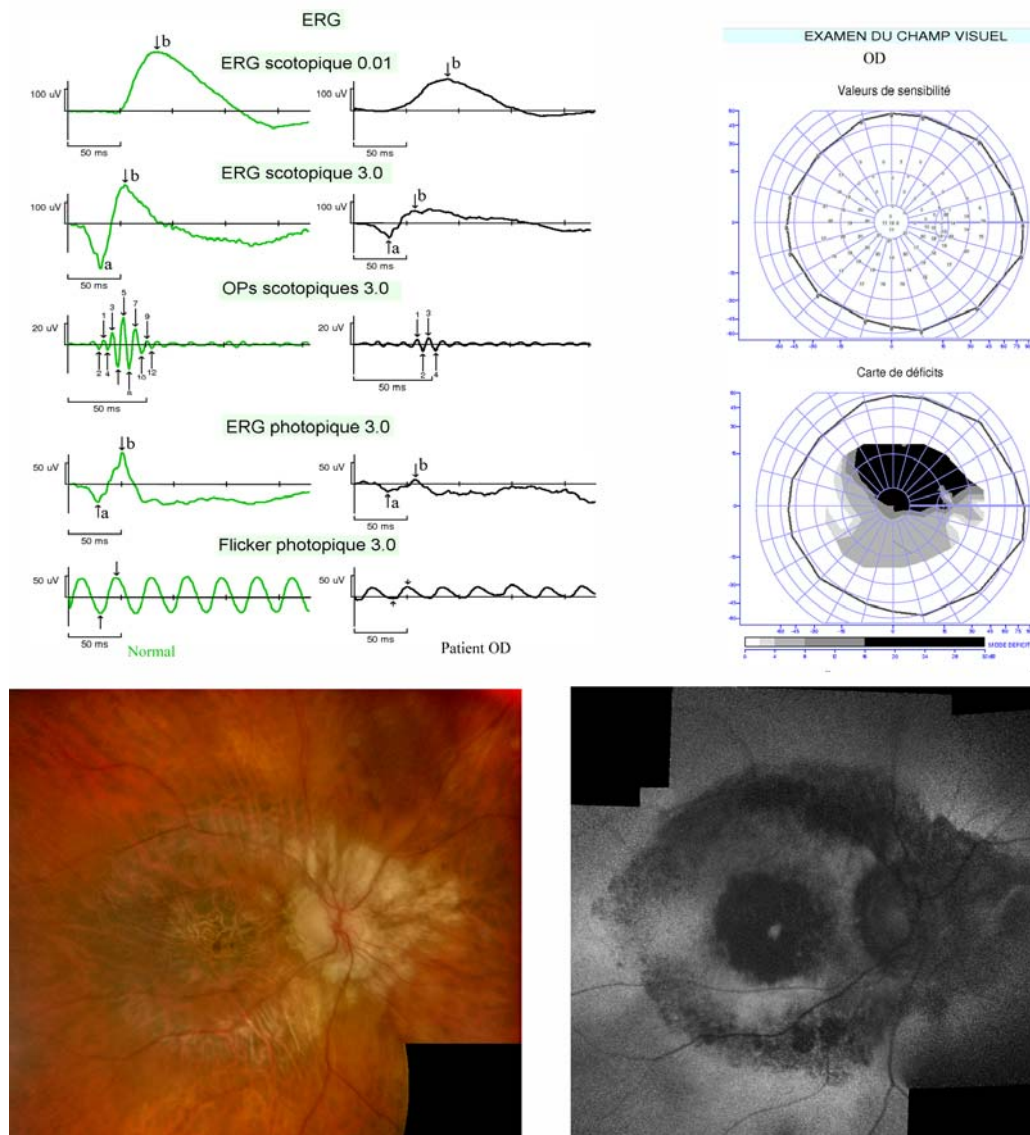


Fig. 9 : Forme étendue d'une dystrophie des cônes. Patient de la fig. 3h à l'âge de 61 ans. L'évolution s'est faite au pôle postérieur en périapillaire et en péri-central. On pourrait considérer que la maladie comme une forme intermédiaire entre la dystrophie des cônes et la dystrophie cônes-bâtonnets mais les lésions restent cantonnées au pôle postérieur et les composantes scotopiques de l'ERG par flashes sont restées assez bonnes avec une rétine périphérique qui semble normale et l'absence de pigments ou de dépôts autofluorescents. (ce patient avait au moment du diagnostic, à l'âge de 37 ans, une myopie forte, une photophobie majeure, un aspect en œil de bœuf en angiographie et un ERG très altéré en photopique).

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic positif. Ce diagnostic est un diagnostic basé sur la maculopathie bien circonscrite au pôle postérieur avec absence de dépôts autofluorescents, l'altération majeure des réponses photopiques et la photophobie. Le diagnostic est conforté par la recherche des gènes responsables et l'identification des mutations qui peuvent permettre un meilleur pronostic et conseil génétique surtout lorsque le type de transmission de l'affection n'a pas été déterminé par l'enquête génétique.

6.2. Diagnostic différentiel.

- Si le fond d'œil est normal, l'ERG permet le diagnostic de l'altération photopique et l'autofluorescence anormale élimine les achromatopsies complètes ou incomplètes le monochromatisme aux cônes bleus et les héméralopies incomplètes avec photophobie.
- Si le pôle postérieur est le siège d'une lésion maculaire on éliminera la prise d'antipaludéens de synthèse et la maculopathie de la maladie de Stargardt qui présente le plus souvent des taches flavimaculées autofluorescentes plus ou moins nombreuses et évidentes.

7. Aspect thérapeutique

Il n'y a pas traitement de la maladie.

Bibliographie

1. **Knapp A.** *Peculiar form of retinitis pigmentosa.* Trans Americ Ophthalmol Soc , 1870, 7:121
2. **Michaelides M, Hunt DM, Moore AT.** *The cone dysfunction syndromes.* Br J Ophthalmol 2004; 88: 291-297.
3. **Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT.** *Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis.* Surv Ophthalmol 2006; 51: 232-258.
4. **Amzallag T, Puech B, François P.** *Dystrophie progressive des cônes: altérations électrophysiologiques chez les femmes transmettrices.* J. Fr Ophtalmol 1990, 13,8/9, 421-428
5. **Hache J.C, Defoort S, Puech B et al.** *Les problèmes électrorétinographiques du diagnostic des affections des cônes de la macula.* Ophtalmologie 3:279-283 1989